






**PROCESS FOR THE PREPARATION OF STABLE DISPERSIONS OF AT LEAST ONE WATER-IMMISCIBLE LIQUID PHASE IN AN AQUEOUS PHASE**

**Patent number:** DE3125953  
**Publication date:** 1982-01-28  
**Inventor:** ZABATTO ARLETTE (FR); GRIAT JACQUELINE (FR);  
HANDJANI ROSE-MARIE (FR); VANLERBERGHE GUY  
(FR); RIBIER ALAIN (FR)  
**Applicant:** OREAL (FR)  
**Classification:**  
**- International:** **A61K9/127; B01D19/04; B01F17/00; C11D17/00;**  
**A61K9/127; B01D19/02; B01F17/00; C11D17/00;**  
(IPC1-7): B01J13/02; A01N25/04; A61K9/10;  
A61K31/02; A61K45/08; A61K47/00; B01D19/04;  
B01J35/12  
**- european:** A61K9/127B2; A61K9/127P; B01D19/04; B01D19/04D;  
B01F17/00; C10M1/08T; C11D17/00B4  
**Application number:** DE19813125953 19810701  
**Priority number(s):** FR19800014657 19800701; FR19800020499 19800924

**Also published as:**

 EP0043327 (A1)  
 US5154854 (A1)  
 US5055228 (A1)  
 GB2078543 (A)  
 CH643154 (A5)

more &gt;&gt;

**Report a data error here**

Abstract not available for DE3125953

Abstract of corresponding document: **US5055228**

A process for the preparation of a stable emulsion of at least one water-immiscible liquid phase L in an aqueous phase D is described which comprises mixing the liquid phase or phases L with a dispersion of spheres in an aqueous phase D, the spheres having an average diameter of 0.025 to 5 microns and consisting of substantially concentric lipid laminae encapsulating an aqueous phase E between them, the lipid or lipids constituting the laminae being ionic or nonionic amphiphilic substances capable of forming a lamellar phase in water, and subjecting the whole to mechanical agitation so as to disperse the phase (or phases) L in the phase D in the form of droplets having an average diameter of 0.1 micron to a few microns.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 3125953 A1

51 Int. Cl. 3:  
B01J 13/02

A 61 K 31/02  
A 01 N 25/04  
A 61 K 9/10  
A 61 K 47/00  
A 61 K 45/08  
B 01 J 35/12  
B 01 D 19/04

21 Aktenzeichen: P 31 25 953.7  
22 Anmeldetag: 1. 7. 81  
43 Offenlegungstag: 28. 1. 82

30 Unionspriorität: 32 33 31  
01.07.80 FR 8014657 24.09.80 FR 8020499

71 Anmelder:  
L'Oreal, 75008 Paris, FR

74 Vertreter:  
Reitstötter, J., Prof.Dipl.-Ing.-Chem.Dr.phil.Dr.techn.;  
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil., Pat.-Anw., 8000  
München

72 Erfinder:  
Zabatto, Arlette, 75014 Paris, FR; Griat, Jacqueline, 94480  
Ablon, FR; Handjani, Rose-Marie, 75006 Paris, FR;  
Vanlerberghe, Guy, 77000 Villevaude, FR; Ribier, Alain,  
75003 Paris, FR

54 »Verfahren zur Herstellung von in wäßriger Phase stabilen Dispersionen mindestens einer mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase und danach erhaltene Dispersionen«

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in wäßriger Phase stabilen Dispersionen und danach erhaltene Dispersionen. Bei dem Verfahren wird eine Dispersion von Kügelchen, die aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschichten, zwischen denen eine wäßrige Phase (E) eingekapselt ist, aufgebaut ist, in einer wäßrigen Phase (D) hergestellt. Dann wird diese Dispersion und eine flüssige Phase (L) vermischt und gerührt, um die flüssige Phase (L) als Tröpfchen in der wäßrigen Phase (D) zu dispergieren. In der erhaltenen Dispersion stabilisieren sich die Tröpfchen und die Kügelchen gegenseitig.  
(31 25 953 - 28.01.1982)

DE 3125953 A1

DE 3125953 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e

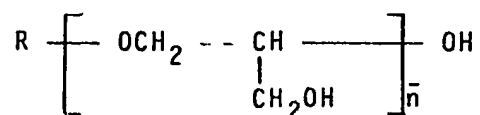
1. Verfahren zur Herstellung von in wässriger Phase stabilen Dispersionen mindestens einer mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß man eine Dispersion von Kügelchen mit einem mittleren Durchmesser von 0,025 bis 5  $\mu\text{m}$ , die aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschichten, zwischen denen eine wäßrige Phase E eingekapselt ist, aufgebaut sind, in einer wäßrigen Phase D herstellt, wobei die Lipide, welche die Schichten bilden, ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, die in Wasser eine Lamellenphase bilden können,  
daß man diese Dispersion und die flüssige(n) Phase(n) L mischt und  
daß man das Ganze rührt, um die flüssige(n) Phase(n) L als Tröpfchen mit einem mittleren Durchmesser von 0,1 bis einigen  $\mu\text{m}$  in der Phase D zu dispergieren.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Mischen der Dispersion der Kügelchen und der flüssigen Phase(n) L die Phase L in die Dispersion von Kügelchen gibt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß jede flüssige Phase L aus einem oder mehreren Bestandteilen mit einem Molvolumen größer 200  $\text{cm}^3/\text{Mol}$  besteht.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine einzige flüssige Phase L in der wäßrigen Phase D dispergiert.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung einer Dispersion von Kügelchen in der wäßrigen Phase D durch Einführung der wäßrigen Phase E in die flüssigen Lipide eine planare Lamellenphase bildet, dann die wäßrige Phase D hinzugibt und kräftig rührt, um die gewünschte Dispersion von Kügelchen zu erhalten.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung der endgültigen Dispersion nach Zugabe der flüssigen Phase(n) L mechanisch bei etwa Raumtemperatur rührt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lipid, das die Schichten der Kügelchen bilden soll, mindestens ein ionisches oder nicht-ionisches Amphiphil natürlichen oder synthetischen Ursprungs auswählt, das pro Molekül einen oder mehrere langkettige(n) Kohlenwasserstoff(e) und eine oder mehrere hydrophile Gruppe(n) ausgewählt unter Hydroxyl-, Ätheroxid-, Carboxyl-, Phosphat-, Amin- und Ammoniumgruppen aufweist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als ionisches Amphiphil mindestens ein Produkt, ausgewählt unter natürlichen Phospholipiden, wie Ei- oder Sojalecithin und Sphingomyelin, synthetischen Phospholipiden, wie Dipalmitoylphosphatidylcholin oder hydriertes Lecithin, kationischen oder quaternären Verbindungen, wie Didodecyl- oder Distearyltrimethylammonium-chlorid oder -bromid, amphoteren Verbindungen und anionischen Verbindungen, verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als nicht-ionisches Amphiphil mindestens eine Verbindung ausgewählt unter

- a) linearen oder verzweigten Polyglycerinäthern der Formeln:



und



worin  $\bar{n}$  einen statistischen Mittelwert darstellt und eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 ist,

R eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylreste von langkettigen  $\alpha$ -Diolen darstellt,

- b) polyoxyäthylenierten Fettalkoholen oder polyoxyäthylenierten Sterinen,
  - c) Polyolestern, die gegebenenfalls oxyäthyleniert sind,
  - d) Glykolipiden natürlichen oder synthetischen Ursprungs, beispielsweise Cerebrosiden,
  - e) Äthern oder Estern von Polyolen, die als hydrophoben Rest zwei Alkylgruppen mit mindestens 8 Kohlenstoffatomen aufweisen, verwendet.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den Amphiphilen, die die Kugel-

chen bilden sollen, mindestens ein Additiv hinzugibt, das die Permeabilität oder die Oberflächenladung der zu bildenden Kügelchen modifiziert.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das zu den Amphiphilen hinzugegebene Additiv ausgewählt ist unter langkettigen Alkoholen und Diolen, Sterinen, langkettigen Aminen und ihren quaternären Ammoniumderivaten, Dihydroxyalkylaminen, polyoxyäthylenierten Fettaminen, langkettigen Aminoalkolestern sowie deren Salze und quaternären Ammoniumderivaten, Phosphorester von Fettalkoholen, Alkylsulfaten, Polypeptiden und Proteinen.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung der Dispersion von Kügelchen 2 bis 10 Gew.-% Amphiphil(e), bezogen auf das Gesamtgewicht der herzustellenden Dispersion von Kügelchen, verwendet.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrigen Phasen D und E isoosmotisch sind.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrigen Phasen D und E identisch sind.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung einer flüssigen Phase L mindestens einen Bestandteil ausgewählt unter Kohlenwasserstoffen, halogenierten und insbesondere perfluorierten Kohlenstoffverbindungen, Polysiloxanen, Estern von Mineralsäuren oder organischen Säuren, Äthern oder Polyäthern verwendet.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die flüssige Phase L der Dispersion von Kügelchen in einem Anteil von 2 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion von Kügelchen, beimischt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die flüssige Phase L in die Dispersion von Kügelchen in einem Anteil von 20 bis 2000 Gew.-%, bezogen auf das in der Dispersion von Kügelchen enthaltene(n) Amphiphil(e), gibt.
18. In wäßriger Phase stabile Dispersion mindestens einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 erhalten worden ist.

PROF. DR. DR. J. REITSTÖTTER DR. WERNER KINZEBACH  
DR. ING. WOLFRAM BÜNTE (1958-1976)

3125953

6

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER  
POSTFACH 780, D-8000 MÜNCHEN 43

PATENTANWÄLTE  
ZUGELASSENE VERTRETER BEIM  
EUROPÄISCHEN PATENTAMT  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

TELEFON: (089) 2 71 65 63  
TELEX: 05215208 ISAR D  
BAUERSTRASSE 22, D-8000 MÜNCHEN 40

1. Juli 1981

UNSERE AKTE: M/22 159  
OUR REF:

BETREFF:  
RE

L ' O R E A L  
14, rue Royale  
75008 Paris / Frankreich

---

Verfahren zur Herstellung von in wäßriger  
Phase stabilen Dispersionen mindestens  
einer mit Wasser nicht mischbaren flüssigen  
Phase und danach erhaltene Dispersionen

---

130064/0896

POSTANSCHRIFT: D-8000 MÜNCHEN 43. POSTFACH 780



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dispersionen, die in einer wäßrigen Phase stabil sind, mindestens einer mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase.

Wenn man eine mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit in einer wäßrigen Phase mechanisch verrührt, beispielsweise mit einem Ultrarührer, dann ist bekanntlich für die Stabilität der Dispersion sehr häufig eine Zugabe eines Emulgiermittels erforderlich. Die Moleküle dieses Emulgiermittels werden auf der Oberfläche der Tröpfchen der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase adsorbiert und bilden eine Art kontinuierlicher Membran, die einen direkten Kontakt von zwei benachbarten Tröpfchen, beispielsweise bei einer Erschütterung, verhindert. Die Tröpfchen aus der mit Wasser nicht mischbaren Phase können Substanzen enthalten, die im organischen Milieu löslich sind. Es kann jedoch auch gewünscht sein, Dispersionen herzustellen, die in Mikroreservoirs, die denen analog sind, die aus den oben erwähnten Tröpfchen bestehen, wasserlösliche Substanzen enthalten, die mit den in den Tröpfchen enthaltenen fettlöslichen Substanzen zusammenwirken.

Andererseits kann man wäßrige Dispersionen von Lipidkügelchen herstellen, wie in den FR-PSen 2 221 122 und 2 315 991 beschrieben. Diese Lipidkügelchen besitzen eine Struktur, die aus mehreren im wesentlichen konzentrischen Lipidschichten besteht, wobei diese Lipidschichten voneinander durch Schichten aus einer wäßrigen Phase getrennt sind. Diese Kügelchen können dazu dienen, aktive wasserlösliche Substanzen in den zwischen den Lipidschichten vorhandenen wäßrigen Abteilungen einzukapseln.

Es wurde nun erfindungsgemäß gefunden, daß man Tröpfchen aus einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit durch Lipidkügelchen des oben erwähnten Typs, die in derselben Dispersion vorliegen, stabilisieren kann. Diese Feststellung ist für den Fach-

mann besonders überraschend. Wenn man annimmt, daß die amphiphilen Lipide, die die Kügelchen bilden, die Rolle eines Emulgiermittels spielen können, indem sie auf der Oberfläche der Öltröpfchen adsorbiert werden, müßte man im Gegenteil erwarten, daß eine derartige Stabilisation der Öltröpfchen zu einer Zerstörung der konzentrischen Schichten der Kügelchen führt. Es wurde jedoch im Gegenteil festgestellt, daß die aus konzentrischen Schichten von amphiphilen Lipiden bestehenden Kügelchen die Tröpfchen der mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit in der Gesamtdispersion stabilisieren und daß umgekehrt die Tröpfchen der mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit zur Stabilität der Lipidkügelchen beitragen. Diese so erhaltenen Dispersionen besitzen bei normalen Lagerungsbedingungen eine bemerkenswerte Stabilität. Die Kügelchen behalten ihre Form bei, was insofern umso mehr überraschend ist, da die organischen Flüssigkeiten gegenüber den amphiphilen Lipiden, aus denen die Kügelchen bestehen, eine lösende Wirkung besitzen.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Dispersionen bestehen somit aus einer wäßrigen, kontinuierlichen Phase in der einerseits Tröpfchen der nicht mischbaren Flüssigkeit und andererseits Kügelchen aus konzentrischen Lipidschichten in Suspension gehalten sind. Es wird angenommen, daß die Tröpfchen durch auf ihrer Oberfläche adsorbierten Kügelchen in Suspension gehalten werden. Die Bildung und die Stabilität derartiger Dispersionen hängt einerseits von der Natur der zu dispergierenden, nicht mischbaren Flüssigkeit und andererseits von der Natur der Amphiphile, die die Wandung der Kügelchen bilden, und schließlich von den Verfahrensbedingungen ab.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Dispersionen, die in einer wäßrigen Phase D stabil sind, aus mindestens einer mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

eine Dispersion von Kügelchen mit einem mittleren Durchmesser von 0,025 bis 5  $\mu\text{m}$ , die aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschichten, zwischen denen eine wäßrige Phase E eingekapselt ist, aufgebaut sind, in einer wäßrigen Phase D herstellt, wobei die Lipide, welche die Schichten bilden, ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, die in Wasser eine Lamellenphase bilden können,

daß man diese Dispersion und die flüssige(n) Phase(n) L mischt und

daß man das Ganze rührt, um die flüssige(n) Phase(n) L als Tröpfchen mit einem mittleren Durchmesser von 0,1 bis einigen  $\mu$  in der Phase D zu dispergieren.

Vorzugsweise gibt man zur Herstellung der Mischung der Dispersion von Kügelchen mit der (oder den) flüssigen Phase(n) L diese flüssige(n) Phase(n) L in die Dispersion von Kügelchen. Jede mit Wasser nicht mischbare flüssige Phase L besteht aus einem oder mehreren Bestandteilen mit einem Molvolumen größer als 200  $\text{cm}^3/\text{Mol}$ . Vorzugsweise dispergiert man in der Phase D eine einzige flüssige Phase L.

Zur Herstellung der Dispersion von Lipidkügelchen in der wäßrigen Phase D kann jedwedes bekannte und beschriebene Verfahren benutzt werden. Man kann beispielsweise das Verfahren verwenden, das darin besteht, daß man die Lipide in einem flüchtigen Lösungsmittel löst, durch Verdampfen des Lösungsmittels einen dünnen Lipidfilm auf den Wandungen einer Flasche herstellt, die einzukapselnde wäßrige Phase E in die Flasche gibt und die Mischung mechanisch rührt, bis man die Dispersion von Kügelchen mit der gewünschten Größe erhält. In diesem Fall sind die wäßrigen Phasen D und E notwendigerweise identisch. Man verwendet vorzugsweise das in der FR-PS 2 315 991 beschriebene Verfahren, das darin besteht, daß man zur Bildung einer planaren Lamellenphase bei einer Temperatur, die geringfügig höher ist als die

Schmelztemperatur der Lipide, die einzukapselnde wäßrige Phase E in die flüssigen Lipide gibt, dann zu der erhaltenen lamellenartigen Phase eine wäßrige Phase der Dispersion D, die mit der wäßrigen Phase E identisch sein kann oder nicht, gibt und kräftig rührt, beispielsweise mechanisch, damit die planare Lamellenphase in eine Dispersion von Lipidkügelchen, die die wäßrige Phase E einkapseln, in der wäßrigen Phase D überführt wird. Je nachdem, welche Geräte man zur Herstellung der Dispersion verwendet (Ultradispersgierer und/oder Ultraschall) und wie lange man rührt (von 15 Minuten bis zu einigen Stunden), erhält man Kügelchen, deren mittlerer Durchmesser zwischen ungefähr 0,025 und 5 Mikron beträgt.

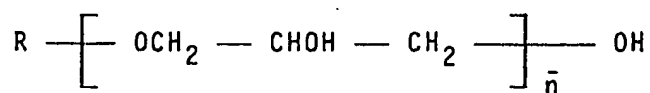
Die Dispersion der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase(n) L wird vorzugsweise mit Hilfe eines Ultradispersgierers (ultra-disperseur) bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Dies bedeutet einen bedeutenden Vorteil hinsichtlich der Ökonomie und für die Stabilität der Bestandteile des Mittels (insbesondere wenn sie flüchtig oder oxidierbar sind) und für die Sicherheit. Der mittlere Durchmesser der erhaltenen Tröpfchen der Flüssigkeit L liegt zwischen 0,1 und einigen Mikron.

Die für die Herstellung der Kügelchen verwendeten Lipide sind ionische oder nicht-ionische Amphiphile natürlichen oder synthetischen Ursprungs. Diese Amphiphile besitzen pro Molekül einen oder mehrere langkettige(n) Kohlenwasserstoff(en) und ein oder mehrere hydrophile Gruppen ausgewählt unter Hydroxyl-, Ätheroxid-, Carboxyl-, Phosphat-, Amin- und Ammonium-Gruppen.

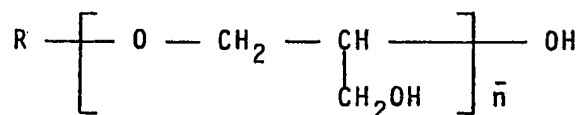
Von den ionischen Amphiphilen verwendet man vorzugsweise natürliche Phospholipide (beispielsweise Ei- oder Sojalecithin oder Sphingomyelin), synthetische Phospholipide (beispielsweise Dipalmitoyl-phosphatidylcholin oder hydriertes Lecithin), kationische oder quaternäre Verbindungen (beispielsweise Dido-decyl- oder Distearyl-dimethylammonium-chlorid oder -bromid).

Man kann auch amphotere Verbindungen und anionische Verbindungen verwenden. Von den nicht-ionischen Amphiphilen werden vorzugsweise verwendet:

d) lineare oder verzweigte Polyglycerinäther der Formeln:



und



wobei  $\bar{n}$  einen statistischen Mittelwert darstellt und eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 ist,

R eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylreste von langkettigen  $\alpha$ -Diolen darstellt;

- b) polyoxyäthylenierte Fettalkohole, polyoxyäthylenierte Sterine;
- c) Ester von Polyolen, die gegebenenfalls oxyäthyleniert sind;
- d) Glykolipide natürlichen oder synthetischen Ursprungs, beispielsweise Cerebroside;
- e) Äther oder Ester von Polyolen, die als hydrophoben Rest langkettige Alkylgruppen (mindestens 8 Kohlenstoffatome) aufweisen.

Verschiedene Additive können zu den Lipidverbindungen, die die Kügelchen bilden sollen, hinzugegeben werden, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung dieser Kügelchen zu modifizieren. Es können somit gegebenenfalls hinzugegeben werden: Langkettige Alkohole und Diole, Sterine, beispielsweise Cholesterin, langkettige Amine und ihre quaternären Ammoniumderivate, Dihydroxyalkylamine, polyoxyäthylenierte Fettamine, Ester von langkettigem Aminoalkohol sowie deren Salze und quaternären Ammoniumderivate und insbesondere Phosphorsäureester von Fettalkoholen, beispielsweise Dicetylphosphat, Alkylsulfate, beispielsweise Natriumcetylsulfat, und bestimmte Polymere wie Polypeptide und Proteine.

Zur Herstellung der Dispersion von Lipidkügelchen verwendet man 2 bis 10 % Lipide, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion von Lipiden, die mit der flüssigen Phase L vermischt werden soll. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die wäßrigen Phasen D und E isoosmotisch und in der einfachsten Ausführungsform sind die wäßrigen Phasen D und E identisch.

Zur Herstellung einer wäßrigen Phase L kann man vorteilhafterweise eine Verbindung wählen, ausgewählt unter Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenstoffverbindungen, Polysiloxanen, Estern von anorganischen oder organischen Säuren, Äthern oder Polyäthern. Von den Kohlenwasserstoffen kann man Hexadecan und Paraffinöl nennen. Von den halogenierten Kohlenstoffverbindungen kann man Perfluortributylamin und Perfluordecahydronaphthalin nennen.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform gibt man die flüssige Phase L in die Dispersion von Kügelchen in Anteilen von 2 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Dispersion von Kügelchen. Vorzugsweise gibt man die flüssige Phase L in die Disper-

sion von Kügelchen in einem Anteil von etwa 20 bis 2000 %, bezogen auf das Gewicht der (des) in der Dispersion von Kügelchen enthaltenen Amphiphilen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen stabilen Dispersionen. Der Anwendungsbereich dieser Dispersionen ist sehr groß, da der Bereich von Emulsionen verschiedenen Typs mit dem von ionischen oder nicht-ionischen Dispersionen von Lipidkügelchen vereinigt wird. Die Lipidkügelchen können dazu dienen, zwischen ihren konzentrischen Lipidschichten einer wäßrigen Phase, die wasserlösliche aktive Substanzen enthalten, einzukapseln. Außerdem können die Lipidschichten der Kügelchen aktive organische Substanzen enthalten. Von den wasserlöslichen aktiven Substanzen kann man nennen: Organische oder anorganische Verbindungen mit einer biologischen, mikrobiziden, fungiziden, insektiziden, vitaminischen, photosensiblen Wirkung, Arzneimittel, chemischen Reagentien, Katalysatoren, Farbstoffe, Komplexierungsmittel, Gase ( $O_2$ ,  $CO_2$ ). Als fettlösliche aktive Substanzen kann man Antibiotika und Antioxidantien nennen.

In den erfindungsgemäßen Dispersionen bedeutet die Gegenwart von Tröpfchen der flüssigen Phase L einen zusätzlichen Vorteil, da diese Tröpfchen im organischen Milieu lösliche Substanzen enthalten können. Diese Substanzen können mit denjenigen, die in den Kügelchen eingeschlossen sind, identisch sein oder sich von diesen unterscheiden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Substanzgruppen hängt im wesentlichen von den entgegengesetzten Löslichkeiten ab. Die flüssige Phase L selbst kann aufgrund seiner Funktionen als Lösungsmittel oder als Träger dazu dienen, eine aktive Substanz an eine Applikationsstelle zu bringen. Beispielsweise kann man perfluorierte Verbindungen nennen, die Sauerstoff und Kohlendioxid transportieren, so daß sie als Blutersatz eingesetzt werden können. In bestimmten

Fällen kann die flüssige Phase L als Schmiermittel, Laufmittel, Reinigungsmittel oder als Glättungsmittel dienen. Wenn ihr Molekulargewicht verhältnismäßig niedrig ist, verdampft die flüssige Phase L nach dem Auftragen aufgrund ihrer Flüchtigkeit, was für Verfahren zur Behandlung oder zur Bedeckung einer Oberfläche sehr vorteilhaft sein kann. Die flüssige Phase L kann auch ein Polymeres, Oligomeres, Präpolymeres oder Monomeres enthalten. Sie kann außerdem Agentien oder Additive, wie Farbstoffe, Opakifizierungsmittel oder gelbildende Mittel enthalten.

Die in der erfindungsgemäßen Dispersion enthaltene wäßrige Phase kann ihrerseits gelöste Substanzen enthalten. Diese Substanzen sind analog oder verschieden zu den Substanzen, die in den wäßrigen Schichten oder Lipidkügelchen und in der flüssigen Phase L enthalten sind.

Die Kügelchen stellen eine erste Art von Mikroreservoirien dar, die eingelagerte wasserlösliche und fettlösliche Substanzen freigeben. Außerdem stellen die Tröpfchen der flüssigen Phase L eine zweite Art von Mikroreservoirien dar, deren gelöste Verbindungen sich mit einem organischen Substrat, beispielsweise dem eines Lebewesens, austauschen können. Die Wirkungen der Kügelchen und der flüssigen Phase L können sich kombinieren, vervollständigen oder synergistisch wirken. Beispielsweise kann die Freisetzung von in den Kügelchen enthaltenen aktiven Substanzen durch gemeinsame Einwirkung von Temperatureinflüssen und des Lösungsvermögens der flüssigen Phase L beschleunigt werden. Dies kann für eine Polymerisation von Monomer oder eine Vernetzungsreaktion nützlich sein.

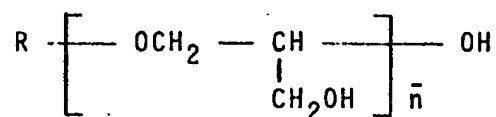
Zum besseren Verständnis der Erfindung werden im folgenden einige Beispiele näher beschrieben.



B e i s p i e l    11. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man wiegt in einen Behälter aus rostfreiem Stahl ein:

4,275 g des Produkts der allgemeinen Formel:



worin R einen Hexadecylrest darstellt und  $\bar{n}$  einen statistischen Mittelwert = 3 bedeutet,

4,275 g Cholesterin

0,45 g Dicetylphosphat.

Man bringt diese Mischung auf eine Temperatur von ungefähr 110°C bis man eine flüssige und klare Lipidphase erhält, dann läßt man auf eine Temperatur von 90°C abkühlen, gibt 22,5 g einer wäßrigen Glukoselösung (0,5 M) hinzu und rührt vorsichtig mit einem Spatel, bis man eine anscheinend homogene Phase erhält.

Man kühlt auf 70°C ab, gibt 68,5 g derselben wäßrigen Glukoselösung (0,5 M) hinzu, rührt das Ganze 10 Minuten mit einem Ultradispersierer (ultra-disperseur) ILA Modell CX 1020, der mit 25000 Umdrehungen pro Minute dreht und kühlt dann auf 40°C ab.

2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen gibt man 12,5 g Perfluordecahydronaphthalin hinzu, und rührt die Mischung 5 Minuten lang mit demselben Ultradispersierer, der am Ende der ersten Stufe dieses Beispiels verwendet wurde.

Man erhält so eine stabile Dispersion, deren Kügelchen eine mittlere Abmessung besitzen, die kleiner als 1 <sup>mm</sup> Mikron ist, und deren Tröpfchen eine mittlere Abmessung besitzen, die kleiner als 1 <sup>mm</sup> Mikron ist. Diese Dispersion kann als Blutersatz verwendet werden.

Zur Untersuchung der Eigenschaften dieser Dispersion bestimmt man die durch die Kügelchen eingekapselte Glukosemenge, die man als Stabilisator des Perfluordecaphydronaphthalins verwendet. Dazu bestimmt man die Quellung G der Lipide, die die Kügelchen ausmachen. Wenn PS das Gewicht der eingekapselten wäßrigen Glukoselösung und PL das Gewicht der Lipide sind, berechnet sich die Quellung G nach der Formel:

$$G = \frac{PS}{PS + PL}$$

Zur Durchführung dieser Bestimmung, vorausgesetzt man kennt das verwendete Gewicht der Lipide PL, muß man das Gewicht PS bestimmen. Man gibt 5 g des Endproduktes in einen Dialysesack aus Kolloidum den man unter Rühren gegen 200 g einer wäßrigen 1,5%-igen Natriumchloridlösung (isoosmotisch) setzt (dialysiert). Nach Erreichen des Dialysegleichgewichts (24 Stunden) bestimmt man in dem äußeren salzhaltigen Milieu die Glukosemenge, die von den Kügelchen nicht eingekapselt worden ist. Daraus ergibt sich die eingekapselte Glukosemenge PS und man berechnet  $G = 86 \%$ .

Zum Vergleich bestimmt man die Quellung der Kügelchen vor ihrer Verwendung als Ölstabilisator, indem man 5 g der am Ende der ersten Stufe dieses Beispiels erhaltenen Dispersion gegen 200 g einer isoosmotischen Natriumchloridlösung dialysiert. Man findet eine Quellung  $G = 87 \%$ .

B e i s p i e l    21. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

In 20 ml Chloroform löst man in einer Glasflasche:

- 6,75 g Sojalecithin, vertrieben unter der Bezeichnung "Epikuron 200" durch die Firma Lukas Meyer,
- 1,8 g Cholesterin
- 0,45 g Dicetylphosphat

Man lyophilisiert diese Lösung mit Hilfe einer Vorrichtung "Virtis Modell 1020", gibt zu der nach der Lyophilisierung erhaltenen wasserfreien Lipidmischung 91 g einer 1M wäßrigen Glukoselösung, läßt diese Mischung 2 Stunden lang bei 40°C unter Stickstoffatmosphäre quellen, rührt 10 Minuten lang mit dem im Beispiel 1 beschriebenen Ultradispersator, kühlt dann auf Raumtemperatur ab und erhält so eine Dispersion von Kügelchen.

2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Man gibt 12,5 g Perfluordecaphydrnaphthalin zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen, rührt diese Mischung 5 Minuten bei Raumtemperatur mit dem in der ersten Stufe verwendeten Ultradispersator und erhält eine flüssige Dispersion, die Kügelchen mit einem Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron und Perfluordecaphydrnaphthalintröpfchen mit einem Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron enthält. Diese Dispersion kann als Blutersatz verwendet werden.

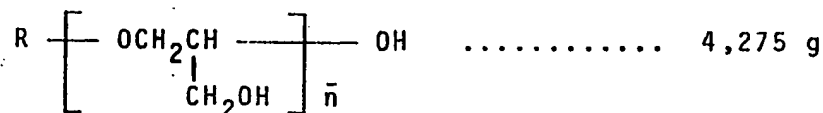
Die Bestimmung der Quellung der für die Stabilisation von Perfluorodecahydronaphthalin verwendeten Kügelchen ergab  $G = 74 \%$ . Nach 5 Tagen sind 36 % der eingekapselten Glukose entwichen. Dennoch ist es nicht möglich gewesen, die Quellung der Kügelchen vor der Dispersion von Öl direkt zu bestimmen. Es wurde tatsächlich festgestellt, daß, wenn man 5 g der am Ende der ersten Stufe erhaltenen Dispersion entnimmt, sich das Entnommene, wenn es gegen 200 g einer 3 %-igen wäßrigen Natriumchloridlösung (isoosmotisch) dialysiert wird, sehr schnell zersetzt. Die Kügelchen verlieren ihre Form, um eine viskose Phase zu bilden, die den Dialysesack verstopft bzw. abdichtet. Es scheint somit, daß in diesem Beispiel die Perfluorodecahydronaphthalin-tröpfchen die in der ersten Stufe erhaltenen Kügelchen stabilisieren. Die Quellung der Kügelchen vor der Dispergierung von Öl wurde nach einer anderen Methode bestimmt und zwar bei niedrigeren Lipid- und Glukosekonzentrationen und nach Filtration über eine Gelkolonne. Es wurde gefunden, daß die Quellung  $G = 74 \%$  ist. Nach 5 Tagen sind 45 % der eingekapselten Glukose entwichen. Man sieht somit, daß die Stabilität der Einkapselung durch die Gegenwart von Tröpfchen der mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit L verbessert wird.

Das in den folgenden Beispielen verwendete Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dispersionen in zwei Stufen ist identisch mit dem, das zuvor in den Beispielen 1 und 2 beschrieben worden ist. Es werden somit in den folgenden Beispielen nur noch die eingesetzten Produkte und die entsprechenden Mengen für jede der zwei Stufen jedes Beispiels aufgeführt. In den Beispielen ist gegebenenfalls auch die Quellung der Kügelchen vor und nach der Dispersion von Öl aufgeführt.

B e i s p i e l    31. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt die folgenden Produkte zusammen:

Produkt der allgemeinen Formel:



worin R einen Hexadecylrest und  $\bar{n}$  einen mittleren statistischen Wert = 3 bedeuten,

β-Sitosterin .....	4,275 g
Dicetylphosphat .....	0,45 g
Glukose .....	8,19 g
Wasser .....	82,81 g

Man erhält so eine Dispersion von Kügelchen.

2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Man gibt zu der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen 12,5 g eines Silikonöls, vertrieben von der Firma Dow Corning unter der Bezeichnung "DOW 344".

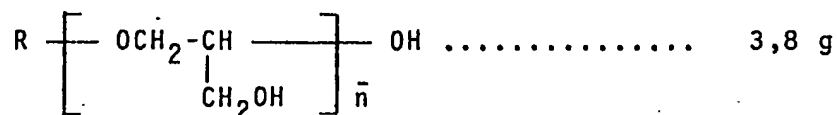
Der Quellungsprozentsatz der Kügelchen vor der Dispersion von Silikonöl beträgt 87 %. Die Quellung der Kügelchen nach der Dispersion von Silikonöl beträgt 85 %. Der mittlere Durchmesser der Kügelchen in der erhaltenen Dispersion beträgt 1 <sup>µm</sup> Mikron. Der mittlere Durchmesser der Silikonöltröpfchen in der erhaltenen Dispersion beträgt 2 ~~Mikron~~ <sup>µm</sup>.

Die erhaltene Dispersion kann als Antischaummittel verwendet werden.

B e i s p i e l    41. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt folgende Produkte zusammen:

Produkt der allgemeinen Formel:



worin R einen Hexadecylrest und  $\bar{n}$  einen statistischen Mittelwert = 3 bedeuten,

Cholesterin .....	3,8 g
Dicetylphosphat .....	0,4 g
Cholesterinoleat .....	0,8 g
Wasser .....	91,2 g

Man erhält eine Dispersion von Kügelchen.

2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Man gibt zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen 40 g Perfluordecaphydrnaphthalin und erhält eine Dispersion, in der die Kügelchen einen mittleren Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron und die Perfluordecaphydrnaphthalin-tröpfchen einen mittleren Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron besitzen.

Die so erhaltene Dispersion kann als Blutersatz verwendet werden.

B e i s p i e l    51. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt folgende Produkte zusammen:

Sojalecithin, vertrieben von der Firma Lukas Meyer unter der Bezeichnung "Epikuron 145" .....	9 g
destilliertes Wasser .....	91 g

Man erhält eine Dispersion von Kügelchen.

2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen  
Phase L

Zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen gibt man 12,5 g Hexadecan und erhält so eine Dispersion, in der die Kügelchen einen mittleren Durchmesser von 0,5 <sup>µm</sup> Mikron und die Hexadecantröpfchen einen mittleren Durchmesser von 2 <sup>µm</sup> Mikron besitzen. Diese Dispersion kann als Gleitmittel für Textilien verwendet werden.

B e i s p i e l    61. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt die folgenden Produkte zusammen:

Synthetisches Dipalmitoyllecithin .....	8,5	g
Cholesterin .....	1,0	g
Dicetylphosphat .....	0,5	g
Glukose .....	0,1	g
NaCl .....	0,054	g
KCl .....	0,032	g

MgCl <sub>2</sub> .....	0,007 g
CaCl <sub>2</sub> .....	0,010 g
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .....	0,0096 g
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> soviel wie nötig für pH 7,44	
destilliertes Wasser soviel wie nötig für .....	110 g

Man erhält eine Dispersion von Kügelchen.

## 2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen gibt man 30 g Perfluortributylamin.

Man erhält so eine erfindungsgemäße Dispersion, deren Kügelchen einen mittleren Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron und deren Perfluortributylamintröpfchen einen mittleren Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron besitzen. Eine derartige Dispersion kann als Blutersatz verwendet werden.

## B e i s p i e l     7

### 1. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt die folgenden Produkte zusammen:

Natriumsalz von N(Alkyl(talg)) zu N-(Dodecyl)- N-(N',N'-diäthylaminoäthyl)asparagin (beschrie- ben in der FR-PS 1 397 231) .....	4,95 g
Cholesterin .....	3,6 g
Dicetylphosphat .....	0,45 g
Glukose .....	8,19 g
Wasser .....	82,81 g

Man erhält eine Dispersion von Kügelchen.



2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion von Kügelchen gibt man 11 g Perfluortributylamin. Man stellt fest, daß die Quellung der Kügelchen vor und nach der zweiten Stufe 78 % beträgt.

Man erhält eine erfindungsgemäße Dispersion in der die Kügelchen einen mittleren Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron und in der die Perfluorbutylamintröpfchen einen Durchmesser kleiner als 1 <sup>µm</sup> Mikron besitzen. Eine derartige Dispersion kann als Blutersatz verwendet werden.

B e i s p i e l      8

1. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt die folgenden Produkte zusammen:

Diocetyltrimethylammoniumchlorid .....	3 g
destilliertes Wasser .....	97 g

Man erhält eine Dispersion von Kügelchen.

2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion gibt man 12,5 g Hexadecan. Man erhält eine erfindungsgemäße Dispersion in der die Kügelchen einen mittleren Durchmesser von 1 Mikron und die Hexadecantröpfchen einen mittleren Durchmesser von 2 Mikron besitzen.

Diese Dispersion kann als Gleitmittel für Textilien verwendet werden.

### B e i s p i e l     9

#### 1. Stufe: Herstellung der Dispersion von Kügelchen

Man gibt die folgenden Produkte zusammen:

Phytosterine, oxyäthyleniert gemäß einer statistischen Verteilung mit einem Mittelwert = 5 (von der Firma Henkel unter der Bezeichnung "GENEROL 115 E5" vertriebenes Produkt).....	6,75 g
Cholesterin .....	2,25 g
destilliertes Wasser .....	91,0 g

Man erhält eine Dispersion von Kügelchen.

#### 2. Stufe: Einführung der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase L

Zu 100 g der in der ersten Stufe erhaltenen Dispersion gibt man 25 g Paraffinöl und erhält eine erfindungsgemäße Dispersion, in der die Kügelchen einen mittleren Durchmesser von 0,5 <sup>µm</sup> Mikron und die Paraffinöltröpfchen einen mittleren Durchmesser von 1 <sup>µm</sup> Mikron besitzen.

Diese Dispersion kann als Darmgleitmittel verwendet werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**